

O tramadol/paracetamol tem

**AÇÃO ANALGÉSICA**  
**RÁPIDA\* E EFICAZ\*\***

em pacientes com dor moderada e importante

---

\* início de ação em 15 minutos \*\* eficácia superior à da codeína/paracetamol



O tramadol/paracetamol tem

# AÇÃO ANALGÉSICA RÁPIDA\* E EFICAZ\*\*

em pacientes com dor moderada e importante<sup>1,2</sup>

\* início de ação em 15 minutos \*\* eficácia superior à da codeína/paracetamol

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:**

*Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain*

**Autor:** Dhillon S.

**Fonte:** *Clin Drug Investig.* 2010;30(10):711-38.

A dor é a principal causa de queixa clínica em todo o mundo, com dor crônica presente em 19-50% da população europeia<sup>3</sup>. Espera-se que essa prevalência aumente com o envelhecimento da população e a presença de outras doenças, como artrite e diabetes *mellitus*<sup>3</sup>. Com isso, há a necessidade de analgésicos que atuem em diferentes fontes de dor, com baixa incidência de efeitos adversos, especialmente nas dores crônicas<sup>3,4</sup>, como a associação fixa tramadol/paracetamol 37,5/325 mg<sup>2</sup>.

O tramadol é um analgésico opioide de ação central<sup>3,5</sup> com ação agonista não seletiva nos receptores opióides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  com maior afinidade pelos receptores  $\mu$ <sup>1</sup>. O tramadol ainda inibe a recaptção de serotonina e de noradrenalina, resultando em redução da sinalização aferente da dor e amplificando a sinalização eferente inibitória<sup>1</sup>. Dessa forma, diferente de outros opióides, o tramadol tem múltiplas ações e inibe tanto a transmissão como a percepção de dor<sup>1</sup>. Distintamente do que ocorre com os demais agonistas opióides, ele se associa apenas com mínima redução do trânsito gastrointestinal e não possui efeitos hemodinâmicos relevantes ou risco de insuficiência respiratória em doses terapêuticas<sup>1</sup>.

O paracetamol exerce ação analgésica por diversos mecanismos, principalmente centrais, incluindo inibição da síntese de prostaglandinas, ativação de vias serotoninérgicas descendentes, inibição da via do óxido nítrico e interação com o sistema canabinoide endógeno<sup>5-8</sup>. Como o paracetamol não tem ação significativa sobre as prostaglandinas periféricas, ele não causa lesão na mucosa gastrointestinal ou inibição plaquetária<sup>1</sup>.

A combinação do tramadol com o paracetamol fornece mecanismos de ação complementares e analgesia sinérgica para diferentes tipos e fontes de dor<sup>1,9</sup>. O tramadol e o paracetamol têm ação sinérgica<sup>10</sup>, oferecendo potência superior à soma de seus componentes isoladamente<sup>11</sup>.

O paracetamol possui rápido início de ação (~15-30 minutos) e atinge pico de concentração plasmática em uma hora, en-

quanto o tramadol possui maior meia-vida (~ seis horas) e maior duração da ação analgésica (cinco a sete horas)<sup>1</sup>. A combinação tem início de ação mais rápido e maior duração da ação do que os dos fármacos isolados<sup>1</sup>.

A combinação tramadol/paracetamol apresenta alta biodisponibilidade por via oral e a administração junto com alimentos não altera a absorção ou a concentração plasmática máxima<sup>1</sup>. O tramadol e o paracetamol têm metabolização hepática e são excretados principalmente pelos rins<sup>2,12</sup>.

Assim, em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se que o intervalo de administração do medicamento seja aumentado<sup>2</sup>. A combinação não deve ser utilizada se houver insuficiência hepática grave<sup>2</sup>.

Para pacientes idosos, a posologia deve ser cuidadosamente selecionada, iniciando com a dose mais baixa recomendada, em função da maior frequência de diminuição das funções fisiológicas e/ou outros tratamentos concomitantes<sup>2</sup>.

A eficácia da combinação tramadol/paracetamol em associação fixa 37,5/325 mg foi demonstrada em diversos estudos que incluíram pacientes com dor moderada ou importante após procedimentos dentários, abdominais ou ortopédicos e pacientes com dor musculoesquelética, neuropatia diabética ou migrânea<sup>1</sup>.

Alguns estudos randomizados e duplos-cegos avaliaram a combinação tramadol/paracetamol em pacientes com dor moderada/importante em até cinco horas após a retirada de dente molar e osso associado<sup>1</sup>. A combinação foi superior ao placebo no alívio total da dor<sup>1</sup>, além de se associar com início de alívio da dor mais rápido, tempo maior até o uso de medicação de resgate e menor necessidade de analgesia suplementar<sup>1</sup>. Em comparação a outros fármacos, o tramadol/paracetamol apresentou eficácia semelhante à da combinação codeína/paracetamol/ibuprofeno<sup>13</sup> e superior à do tramadol isoladamente<sup>1</sup>.

Alguns estudos randomizados e duplos-cegos avaliaram o tramadol/paracetamol em pacientes com dor após cirurgia ortopédica (artroscopia do joelho ou ombro) ou abdominal (correção de hérnia)<sup>1</sup>. O tramadol/paracetamol teve eficácia semelhante à da codeína/paracetamol e superior à do placebo no alívio da dor pós-operatória<sup>1</sup>. Na avaliação subjetiva dos pacientes, o tramadol/paracetamol foi considerado superior ao placebo ( $p < 0,05$ ), enquanto a codeína/paracetamol não teve diferença significativa em comparação ao placebo<sup>1</sup>.

Dois metanálises avaliaram a eficácia do tramadol/paracetamol em comparação ao tramadol, paracetamol ou ibuprofeno em pacientes com dor pós-operatória<sup>1</sup>. Uma metanálise incluiu 1197 pacientes com dor moderada/importante após cirurgia odontológica<sup>1,14</sup>, enquanto a outra incluiu sete estudos ( $n = 1376$ ), sendo cinco deles com pacientes com dor moderada/importante após cirurgia odontológica<sup>1,15</sup>.

O efeito analgésico da combinação tramadol/paracetamol foi superior ao do tramadol e paracetamol isolados, e semelhante ao do ibuprofeno, sendo todos superiores ao placebo. O tempo até o alívio da dor foi de 17, 51, 18, 34 e 66 minutos com tramadol/paracetamol, tramadol, paracetamol, ibuprofeno e placebo, respectivamente<sup>1,14</sup>. Na outra metanálise, o número necessário a tratar (NNT) para atingir redução de pelo menos 50% da dor foi menor com tramadol/paracetamol do que com tramadol e paracetamol isolados. O NNT foi semelhante com ibuprofeno e tramadol/paracetamol<sup>1,15</sup>.

Diversos estudos mostraram a eficácia do tramadol/paracetamol 37,5/325 mg no tratamento em curto e longo prazos da dor musculoesquelética<sup>1</sup>.

Um estudo duplo-cego avaliou o tramadol/paracetamol no tratamento em curto prazo da dor moderada/importante associada à entorse de tornozelo<sup>1,16</sup>. O tramadol/paracetamol foi superior ao placebo e semelhante à combinação hidrocodona/paracetamol no alívio total da dor<sup>1,16</sup>. Com tramadol/paracetamol, 40% dos pacientes apresentaram melhora  $\geq 50\%$  da dor aproximadamente nas primeiras quatro horas após a administração (vs. 26,8% com o placebo;  $p < 0,05$ )<sup>1,16</sup>.

Dois estudos randomizados e duplos-cegos, com duração de três meses, mostraram a eficácia do tramadol/paracetamol 37,5/325 mg no alívio da dor em pacientes com dor lombar moderada/importante<sup>1,17,18</sup>. A redução da pontuação da escala analógica visual (EAV) foi significativamente maior com o tramadol/paracetamol do que com o placebo. A avaliação subjetiva dos pacientes e médicos também foi favorável ao tramadol/paracetamol ( $p = 0,002$ ) e foi demonstrada melhora da qualidade de vida (Questionário SF-36) e da incapacidade (Questionário de Incapacidade de Roland) com o tramadol/paracetamol<sup>1,17,18</sup>.

Em outro estudo randomizado, com seguimento de um mês, foi demonstrado que o tramadol/paracetamol tem eficácia analgésica semelhante à da codeína/paracetamol em pacientes com dor lombar e/ou osteoartrose<sup>1,19</sup>. O alívio total da dor foi semelhante nos dois grupos em todas as avaliações semanais. A melhora da intensidade da dor foi observada em até 30 minutos a partir da administração, e aumentou progressivamente até duas horas após administração, com efeito mantido durante as seis horas de avaliação<sup>1,19</sup>. Em fase de extensão do estudo, com seguimento até 24 meses, foi observada manutenção do alívio da dor. A dose diária média de tramadol/paracetamol variou entre 4,9 e 5,2 comprimidos de 37,5/325 mg durante a fase de extensão, doses menores do que a máxima recomendada<sup>1,20</sup>.

O tramadol/paracetamol também se mostrou eficaz no alívio da dor em pacientes com fibromialgia<sup>1,21</sup>. Um estudo randomizado, com três meses de duração, no qual a combinação foi utilizada em doses de um a quatro comprimidos (37,5/325 mg) por dia, conforme a necessidade, demonstrou que, após três meses, a taxa de descontinuação por falta de eficácia foi de 29% no grupo "combinação" e 51% no grupo "placebo" ( $p = 0,004$ )<sup>1,21</sup>. O tramadol/paracetamol ainda se associou à maior pontuação de alívio da dor (1,7 vs. 0,8;  $p < 0,001$ ) e à melhor qualidade de vida (pelo Questionário SF-36, componente físico, e Questionário de Impacto da Fibromialgia) ( $p < 0,01$ )<sup>1,21</sup>.

O tramadol/paracetamol também foi estudado em estudos randomizados e duplos-cegos como terapia complementar para o tratamento da dor moderada/importante em pacientes osteoartrose ou com artrite reumatoide<sup>1</sup>. Nesses estudos, os pacientes estavam recebendo doses estáveis de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores seletivos da ciclo-oxigenase (COX)-2 e/ou fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs)<sup>1</sup>.

Nos pacientes com osteoartrose, o tramadol/paracetamol se associou à redução da pontuação de dor entre os dias 1 e 5, com benefício mantido durante o período do estudo, em comparação ao placebo. Ainda, o tramadol/paracetamol se associou à melhora da qualidade de vida avaliada pelo Questionário WOMAC ( $p < 0,05$ )<sup>1</sup>. Uma análise de subgrupo posterior mostrou que o

tramadol/paracetamol foi eficaz, também, para os pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos), em comparação ao placebo ( $p < 0,05$ )<sup>1,22</sup>.

Outros estudos, que incluíram pacientes com artrite reumatoide ou osteoartrose, mostraram que o tramadol/paracetamol se associa à melhora significativa da intensidade da dor e da pontuação da EAV<sup>1</sup>. Além disso, o tramadol/paracetamol se associou com a melhora do item "função física" do questionário WOMAC e do SF-36 em pacientes com osteoartrose<sup>1</sup>.

A neuropatia periférica diabética dolorosa também pode ser tratada com eficácia pelo tramadol/paracetamol, como demonstrado por um estudo comparativo com placebo<sup>1</sup> ou gabapentina<sup>1</sup>. O tramadol/paracetamol se associou à maior redução da intensidade da dor do que o placebo, pela EAV (-30,6 vs. -17,2;  $p = 0,001$ ) e pelo Inventário Breve de Dor ( $p = 0,004$ ), desde a primeira semana de tratamento, além de proporcionar a melhora do sono e da qualidade de vida ( $p < 0,05$ )<sup>23</sup>.

No estudo comparativo com a gabapentina, o tramadol/paracetamol se associou à redução semelhante da intensidade da dor (-3,1 vs. -2,7 com a gabapentina)<sup>24</sup>. A melhora pelo Inventário Breve de Dor e da qualidade de vida (SF-36) também teve índices semelhantes com tramadol/paracetamol e gabapentina<sup>1</sup>.

A eficácia do tramadol/paracetamol foi também avaliada na migrânea em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo<sup>1</sup>. Foram incluídos pacientes que apresentaram de um a seis episódios de migrânea no último ano, que receberam tramadol/paracetamol (37,5/325 mg – dois comprimidos) ou placebo, administrados em até duas horas a partir do início da cefaleia. A taxa de resposta ao tratamento foi significativamente maior com o tramadol/paracetamol do que com o placebo (55,8% vs. 33,8%;  $p < 0,001$ ). A resposta com o tramadol/paracetamol foi superior desde a primeira avaliação com 30 minutos, até a última avaliação, após seis horas. Além disso, o tramadol/paracetamol se associou a um menor número de pacientes com fotofobia (34,6% vs. 52,2%) e fonofobia (34,3% vs. 44,9%)<sup>1</sup>.

O tramadol/paracetamol é uma opção terapêutica útil para analgesia multimodal com rápido início de ação e longa duração em pacientes com dor moderada/importante<sup>1</sup>.

Um grande estudo prospectivo observacional incluiu 5.495 pacientes com dor moderada/importante, em sua maioria de origem musculoesquelética<sup>1</sup>. A duração média do tratamento foi de 16,6 dias e a dose diária média de 3,7 comprimidos (37,5/325 mg). A eficácia também foi avaliada em um subgrupo de 589 pacientes com idade  $\geq$  75 anos<sup>1</sup>.

Observou-se redução significativa da pontuação de intensidade da dor (6,3 no basal vs. 2,3 na avaliação final e 63% de redução na intensidade da dor) na população geral e nos pacientes com idade  $\geq$  75 anos (6,1 basal vs. 2,9 no final; redução de 52% na intensidade da dor). O alívio total ou importante da dor foi relatado por 77,4% dos pacientes<sup>1</sup>.

## TOLERABILIDADE

O tramadol/paracetamol é bem tolerado em adultos em seguimentos de até dois anos<sup>1</sup>. O abandono do tratamento por eventos adversos ocorreu em 5,2%-28,1% dos pacientes que fizeram uso de múltiplas doses do tramadol/paracetamol<sup>1</sup>.

Um estudo que utilizou o tramadol/paracetamol como terapia associada aos AINEs mostrou que a taxa de abandono do tratamento por eventos adversos é menor se a dose for titulada em um período de sete dias<sup>1</sup>.

Em comparação ao uso isolado do tramadol, a combinação tramadol/paracetamol se associou a menos eventos adversos ( $p < 0,02$ ), por menor incidência de náuseas e tonturas<sup>25</sup>. O tramadol/paracetamol apresenta menos eventos adversos do que a combinação hidrocodona/paracetamol, especialmente menos náuseas e vômitos ( $p < 0,05$ )<sup>1</sup>.

Em comparação à combinação codeína/paracetamol, o tramadol/paracetamol apresenta menor incidência de constipação (0% vs. 10,9% e 11% vs. 21%;  $p \leq 0,028$  para ambos) e vômitos (8,2% vs. 16,4% e 9,2% vs. 14,7%)<sup>1</sup>. A incidência de eventos adversos foi semelhante à da gabapentina em pacientes com neuropatia periférica<sup>1</sup>.

A associação tramadol/paracetamol é formulada em comprimidos de 37,5/325 mg. A dose deve ser ajustada conforme a intensidade da dor e a resposta do paciente. O tratamento pode ser iniciado com dois comprimidos/dia e doses adicionais administradas conforme a necessidade, até o máximo de oito comprimidos/dia. O uso concomitante com carbamazepina não é recomendado e é contraindicado o uso com inibidores da monoamina oxidase (MAO)<sup>1,2</sup>.

O tramadol/paracetamol pode ser utilizado em diversos tipos de dor moderada/importante, incluindo dores agudas (nociceptivas, somáticas ou viscerais) e crônicas (oncológica, musculoesquelética, migrânea, neuropática)<sup>1</sup>.

A dor frequentemente é subtratada por má aderência terapêutica, relutância de prescrição pelos médicos, entre outros motivos. Os AINEs, embora muito utilizados, são associados com diversos eventos adversos, que limitam seu uso<sup>3,4</sup>. Ainda, muitos pacientes apresentam comorbidades, principalmente os idosos, sendo muito útil o uso de analgésicos com múltiplos mecanismos de ação e poucos eventos adversos, como a associação tramadol/paracetamol<sup>3,4</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluindo, o tramadol/paracetamol é uma opção terapêutica útil para analgesia multimodal com rápido início de ação e longa duração em pacientes com dor moderada/importante<sup>1</sup>.

## Referências Bibliográficas:

1. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30(10):711-38.
2. Tramacet 37.5 mg/325 mg film-coated tablets (tramadol/paracetamol) [Bula]. United Kingdom: Grunenthal Ltd.;2016. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22196/SPC/Tramacet+37.5+mg++325+mg+film-coated+tablets>. Acesso em: 2010 Mai 24.
3. Langford RM. Pain management today: what have we learned? *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl1:S2-8.
4. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain: the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*. 2010 May;26(5):1231-45.
5. Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganó R. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med*. 2008 Aug;99(4):369-90.
6. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):9-19.
7. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008 Oct;18(10):915-21.
8. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46-55.
9. Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl.1:S9-15.
10. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci*. 1996;58(2):PL23-8.
11. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008 Jun;136(3):262-70.
12. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
13. Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther*. 2004 Jul;26(7):1037-45.
14. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48(3):79-81.
15. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Feb;23(2):121-30.
16. Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J, Jordan DM, Rosenthal NR; CAPSS-216 Study Investigators. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007 Apr;49(4):468-80.
17. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M; Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*. 2003 Apr;25(4):1123-41.
18. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N; Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2454-63.
19. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001 Sep;23(9):1429-45.
20. Alwine LK on behalf of the TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Long-term (2-year) analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen tablets [abstract no. POS-301 plus poster]. Annual European Congress of Rheumatology. Nice: Eular; 2000 Jun 20-24.
21. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003 May;114(7):537-45.
22. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M; CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Mar;52(3):374-80.
23. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan;23(1):147-61.
24. Cha BY, Ko KS, Kim DS, et al. Comparison of the analgesic efficacy and safety between tramadol/acetaminophen combination tablet (Ultracet) and gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: multicenter, randomized, open comparative study [abstract no. O-0218]. 20th World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation. Montreal: International Diabetes Federation; 2009.
25. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naim C; GRTF-ZAL-1 Study Group. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1592-606.

# COMENTÁRIO MÉDICO

A dor ainda é um importante problema de saúde, com alta prevalência na população geral. A dor crônica está presente em 20% da população adulta norte-americana<sup>1</sup> e em até 55% dos indivíduos com mais de 75 anos na Europa<sup>2</sup>.

Apesar de sua importância, a dor continua sendo subtratada, fato este decorrente de muitos motivos, como falta de aderência terapêutica pelo paciente, falta de prescrição médica adequada, medo de efeitos adversos, tanto pelos pacientes, como pelos médicos, entre outros motivos<sup>3-5</sup>.

Nesse sentido, destaca-se o uso da associação fixa tramadol/paracetamol. Devido à ação sinérgica desses fármacos, na qual o efeito analgésico resultante é mais potente do que a soma dos efeitos analgésicos dos dois fármacos utilizados isoladamente, é possível obter analgesia eficaz com menor risco de eventos adversos, pela possibilidade de uso de doses menores dos fármacos<sup>5-7</sup>.

Essa associação ainda traz a vantagem de unir dois fármacos com mecanismos de ações múltiplos e complementares. O tramadol tem ação agonista nos receptores opioides no sistema nervoso central e ainda inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina, atuando, assim, na percepção e na transmissão da dor<sup>8,9</sup>. Por outro lado, o paracetamol tem ação central por inibição do N-metil-D-aspartato, da via do óxido nítrico e da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central<sup>9-11</sup>.

A eficácia analgésica do tramadol/paracetamol foi demonstrada em diversos estudos clínicos, envolvendo diferentes tipos de dor<sup>9</sup>.

Um estudo prospectivo multicêntrico com 2.663 pacientes com dor de diferentes etiologias, de intensidade moderada ou importante, demonstrou que a combinação tramadol/paracetamol resulta em alívio completo ou signi-

ficativo da dor em 93% dos pacientes<sup>12</sup>. Em pacientes com dor decorrente de câncer avançado, um estudo prospectivo demonstrou que o tramadol/paracetamol se associa ao alívio rápido e sustentado da dor<sup>13</sup>.

O tramadol/paracetamol também apresenta elevada eficácia analgésica em pós-operatório, incluindo cirurgias ortopédicas, abdominais e odontológicas<sup>6,9,14</sup>, diminuindo a necessidade de analgésicos de resgate<sup>6</sup>. Nesse cenário, foi demonstrado que a associação tramadol/paracetamol promove maior ação analgésica e menor uso de medicação de resgate do que o uso da associação codeína/paracetamol<sup>15</sup>.

Devido à alta potência analgésica, o uso do tramadol/paracetamol se associa a outras vantagens além do alívio da dor. Foi demonstrado que, em pacientes com dores crônicas, essa associação permite o retorno às atividades habituais e aos autocuidados, aumenta a mobilidade e diminui as limitações em idosos com dor crônica<sup>9</sup>. Em outro estudo, observou-se que o tramadol/paracetamol se associa com a melhora da motivação e com a diminuição da apatia<sup>16</sup>.

A associação fixa tramadol/paracetamol tem bom perfil de tolerabilidade, sendo raras as ocorrências de eventos adversos graves<sup>9</sup>. Como o paracetamol não tem ação significativa sobre as prostaglandinas periféricas, não há risco de lesão gástrica ou inibição plaquetária<sup>9</sup>. Ainda, o tramadol/paracetamol tem menor incidência de eventos adversos do que a codeína/paracetamol<sup>14,15,17</sup>.

Dessa forma, a associação fixa tramadol/paracetamol está indicada no tratamento da dor moderada ou importante de diferentes etiologias e na dor sem resposta ao uso de analgésicos simples.

Comentário desenvolvido pelo comitê de médicos da SILC.

## Referências Bibliográficas:

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
2. König H, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:143.
3. Langford RM. Pain management today: what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006;25 Suppl. 1:S2-8.
4. Varrasi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain: the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1231-45.
5. Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Langford R, Mellinghoff HU, Merchante JM, Nalamachu S, O'Brien J, Perrot S, Raffa RB. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res*. 2012;5:327-46.
6. McClellan J, Scott LJ. Tramadol/Paracetamol. *Drugs*. 2003;63(11):1079-86.
7. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008;136(3):262-70.
8. Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol* 2006;25 Suppl. 1:S9-15.
9. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30(10):711-38.
10. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001 Summer;48(3):79-81.
11. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):9-19.
12. Mejjad O, Serrie A, Ganry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(5):1013-20.
13. Husic S, Ilic S, Matic S, Sukalo A. Efficacy and safety of a fixed combination of tramadol and paracetamol (acetaminophen) as pain therapy within palliative medicine. *Mater Sociomed*. 2015;27(1):42-7.
14. Spagnoli AM, Rizzo MI, Palmieri A, Sorvillo V, Quadri N, Scuderi N. A single blind controlled comparison of tramadol/paracetamol combination and paracetamol in hand and foot surgery. A prospective study. *In Vivo*. 2011;25(2):291-5.
15. Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(2):205-10.
16. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Nishida K, Takei Y, Ozaki T. Effect of tramadol/acetaminophen on motivation in patients with chronic low back pain. *Pain Res Manag*. 2016;2016:7458534.
17. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codein/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23(9):1429-45.